

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

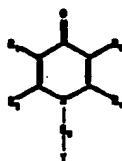
(51) Classification internationale des brevets S : C07D 211/86, 401/06, 401/04 C07D 401/12, 401/10 A61K 31/44, C07D 309/30 C07D 309/32	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/16049 (43) Date de publication internationale: 19 août 1993 (19.08.93)
--	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00118	(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel-Uclaf, 111, route de Noisy, B.P. 9, F-93230 Romainville (FR).
(22) Date de dépôt international: 5 février 1993 (05.02.93)	
(38) Données relatives à la priorité: 92/01390 7 février 1992 (07.02.92) FR	(81) Etats désignés: AU, CA, HU, JP, KR, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL-UCLAF (FR/FR); 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR).	Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.
(72) Inventeurs; et	
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FORTIN, Michel (FR/FR); 12, passage Cottin, F-75018 Paris (FR). HAESSLEIN, Jean-Luc (FR/FR); 72, rue du Général-de-Gaulle, F-77181 Courtry (FR). HECKMANN, Bertrand (FR/FR); 13, rue Guichard, F-94230 Cachan (FR).	

09/555,442

(54) Title: NOVEL PYRIDONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR, NOVEL INTERMEDIATES THEREBY OBTAINED, THEIR USE AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA PYRIDONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LES NOUVEAUX INTERMEDIAIRES OBTENUS, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT



(1)



(57) Abstract

Products of formula (I), wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are a hydrogen atom, a halogen atom, or a hydroxyl, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyl, benzoyl, acyl, carboxy, cycloalkyl or acyloxy radical; an alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy or alkylthio radical; an aryl, arylalkyl, arylalkenyl, aryloxy or arylthio radical; a radical (a), (b) or (c); a radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$ wherein $m1$ is an integer from 0 to 4, $m2$ is an integer from 0 to 2, R_3 is a divalent alkylene radical, and Y is a radical $-Y_1-B-Y_2$. The products have interesting pharmacological properties which justify their use as drugs.

(57) Abrégé

Produits de formule (I), dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent: un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle, carboxy, cycloalkyle, acyloxy, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio, un radical (a), (b) ou (c), un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$ dans lequel $m1$ représente un entier de 0 à 4, $m2$ représente un entier de 0 à 2, R_3 représente un radical divalent alkylène, Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$. Ces produits présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, ce qui justifie leur application comme médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

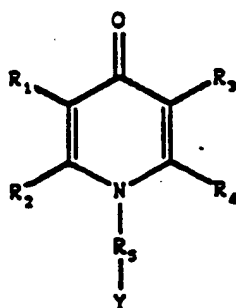
Codes utilisés pour identifier les États parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Géhan	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	CN	Chine	NO	Norvège
BP	Burkina Faso	CR	Costa Rica	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	UK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	UJ	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	États-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Nouveaux dérivés de la pyridone, leur procédé de préparation,
les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre
de médicaments et les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyridone, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) :



(I)

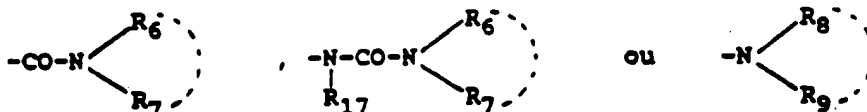
dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles

condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

5 d) un radical



10

dans lesquels :

ou bien R_{17} , R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentant :

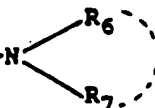
- un atome d'hydrogène,
- 15 - un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- 20 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces
- 25 radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène,
- 30 d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical
- 35 carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z-R_{14}$ dans lequel $m1$ représente un entier de 0 à 4 et $m2$ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2,

- et soit $-Z-R_{14}$ représentent $-NH_2$
soit Z représente les radicaux $-N(R_{15})-$, $-N(R_{15})-CO-$,
 $-N(R_{15})-CO-N(R_{16})-$ ou une simple liaison,
 R_{14} représente un radical alkyle, alkoxy, alkényle ou aryle,
5 ces radicaux étant éventuellement substitués et R_{15} et R_{16}
identiques ou différents représente un atome d'hydrogène ou
 R_{14} tel que défini ci-dessus,
ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble
avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclo-
10 clique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de
cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux
renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis
parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis
15 parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,
trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy,
alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6
atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
20 ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents ou l'un de R_6 ou
 R_7 , représentant un radical acyle dérivé d'acide carboxylique
renfermant au plus 6 atomes de carbone,
e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$ dans lequel $m1$ représente
un entier de 0 à 4, $m2$ représente un entier de 0 à 2 et
25 de préférence 2 tel que :
soit lorsque $m1$ est différent de 0, $Z'-R'_{14}$ représente un
radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux
choisis parmi les radicaux alkyle et alkényle renfermant au
plus 6 atomes de carbone et le radical phényle, ces radicaux
30 étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical
hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4
atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, carboxy libre,
salifié ou estérifié, cyano ou tétrazolylo
35 soit quelle que soit la valeur de $m1$:
- R'_{14} représente un radical alkyle ou alkényle renfermant au
plus 6 atomes de carbone ou aryle, ces radicaux étant eux-
mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

ch isis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, cyano ou tétrazole,

5 et Z' représente une simple liaison ou les radicaux $-N(R'_{15})-$, $-N(R'_{15})-CO-$, $-N(R'_{15})-CO_2-$, $-N(R'_{15})-CO-N(R'_{16})-$ et $-N(R'_{15})-SO(O)_{m3}-$

ou $-Z'-R'_{14}$ représente $-N(R'_{15})-S(O)_{m3}-N$



10

dans lesquels R'_{15} et R'_{16} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou sont choisis parmi les valeurs de R'_{14} , $m3$ représente un entier de 0 à 2 et R_6 et R_7 ont les

15 significations indiquées ci-dessus,

R_5 représente un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,

Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$ dans lequel :

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6

20 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent

25 représenter R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les

30 valeurs 0 à 4,

Y_2 représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétra-

35 zole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,

étant entendu que R_1 et R_3 ne représentent pas un atome

d'hydrogène,

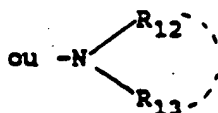
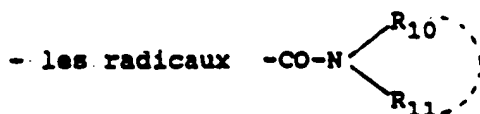
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

- a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_3 et R_4 ,
- b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ,
- 15 c) les radicaux alkyle, alkényle et aryle que peut représenter R_{14} , sont choisis dans le groupe formé par :
 - les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical
 - 20 alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes
 - 25 de carbone, carbamoyle, carboxy libre, estérifié ou amidifié, tétrazole,
 - les radicaux aryle, arylalkyle, aryloxy, arylalkoxy, arylthio et arylalkylthio dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, radicaux
 - 30 dans lesquels les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio, linéaires ou ramifiés renferment au plus 6 atomes de carbone, dans tous ces radicaux, le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, tous
 - 35 ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

hydroxyle, cyano, trifluor méthyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

5



dans lesquels :

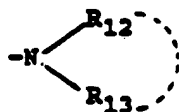
- 10 ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentant :
- un atome d'hydrogène,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radi-
 - 15 caux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - 20 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10
 - 25 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radi-
 - 30 caux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
 - ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique
 - 35 comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuel-

lement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de

5 carbone, les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, ou l'un de R_{10} et R_{11} , représentant un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

10 - les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par le radical :

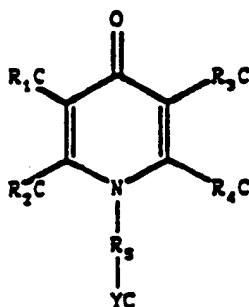


dans lequel R_{12} et R_{13} ont la signification

indiquée ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et

20 organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (IC) :



(IC)

30

dans laquelle :

R_1C , R_2C , R_3C et R_4C identiques ou différents, sont choisis

35 dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,

- le radical mercapto, cyano, nitro, f rnyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone, sulfo,
 - les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes
5 de carbone, tétrazole,
 - les radicaux alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphtyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
10 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy et alkylthio, renfermant au plus 4 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical amino, mono ou dialkylamino dans lesquels le radical alkyle comporte
15 de 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, benzyloxy, phénoxy ; benzylthio, phénylthio et pyridylthio dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - les radicaux amino, mono- ou dialkylamino dans lesquels le
25 radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, carba- moyle, pyrrolyle, pyrrolidinyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrro- lylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pirrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle étant
30 éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes hydroxyle, halogène, nitro, alkyle ou alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
35 trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle et isoxazolyle,
- R₅ représente un radical divalent alkylène, linéaire ou rami- fié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,

9

YC représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle ; halogène ; alkyle, alkényle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement

5 substitués par un radical carboxy libre, estérifié ou salifié ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazole éventuellement protégé par un radical triphénylméthyle ; isoxazole ;

- le radical $-(CH_2)_P-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel P représente les

10 valeurs 0 et 1, ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazole, pipéridinyle, alkyl-

15 pipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle ; amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux $-(CH_2)_P-SO_2-ZC-R_{14}C$ tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4 atomes de carbone et

20 éventuellement substitués ;

tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, alkyle et alkényle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy

25 libre, salifié ou estérifié ou tétrazolyle ;

lesdits produits de formule (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

30 desdits produits de formule (IC).

Dans les produits de formules (I) et (IC) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle mais peut
- 35 également représenter un radical pentyle ou hexyle et particulièrement isopentyle et isohexyle,
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de

40

préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényl et particulièrement butèn-1-yl, ou pentényle

- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthyneyle, propargyle, butynyle ou

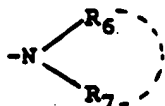
5 pentynyle,

- le terme radical acyle peut désigner le radical décanoyle, dodécanoyle et de préférence le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représenter le radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carba-

10 noyle : on peut également citer le radical formyle ;

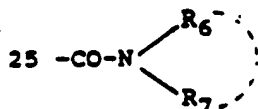
- le terme carboxy estérifié désigne de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle éventuellement substitué ainsi qu'il est indiqué ci-dessus et ci-après, tel que méthoxycar-

15 butoxycarbonyle dans lequel le groupe amino peut être substitué ou cyclisé pour prendre les valeurs indiquées pour



20 tel que défini ci-dessus et ci-après, tert-butoxycarbonyle ou un groupe benzyloxycarbonyle ;

- le terme carboxy amidifié désigne de préférence un radical du type



dans lequel R_6 et R_7 ont les significations indiquées ci-dessus

- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de

30 chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode ;

- le terme cycloalkyle désigne de préférence un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle mais également cyclobutyle,

35 - le terme acyloxy désigne les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy ;

- le terme radical alkyloxy linéaire ou ramifié désigne de

préférence les radicaux méth¹¹yl ou éthoxy, mais peut aussi représenter un radical propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire,

- le terme radical alkylthio linéaire ou ramifié désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle ; le radical alkylthio représente de préférence les radicaux méthylthio ou éthylthio, mais peut aussi représenter un radical propylthio, isopropylthio, n-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio,

- le terme radical aryle désigne les radicaux monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents,

- le terme radical monocyclique désigne de préférence les radicaux qui renferment 5 ou 6 chaînons, comme radical monocyclique carbocyclique, on peut citer le radical phényle ; parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques, on peut citer, par exemple, les radicaux thiényl, furyl, pyrannyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl, furazannyl, pyrrolinyl tel que delta 2-pyrrolinyl, imidazolinyl tel que delta 2-imidazolinyl, pyrazolinyl tel que delta 3-pyrazolinyl ainsi que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer tels que, par exemple, les radicaux tétrazolyl, isothiazolyl ou isoxazolyl ;

- le terme radical constitué de cycles condensés désigne de préférence les radicaux qui renferment 8 à 14 chaînons : parmi les radicaux constitués de cycles condensés carbocycliques, on peut citer, par exemple, les radicaux naphthyl et phénanthryl, parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques, on peut citer, par exemple, le benzothiényl, le naphtho [2,3-b] thiényl, l'indanyl, l'indényl, le thianthrényl,

12)

- 1'is benzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phén xanthi-
thiynyle, 1'indolizinyne, 1'isoindolyle, le 3H-indolyle,
1'indolyle, 1'indazolyle, le purinyne, le quinolizinyne,
1'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyne, le naphty-
5 ridinyne, le quinoxalinyne, le quinazolinyne, le cinnolinyne,
le ptéridinyne, le carbazolyle, le béta-carbolinyne, 1'acridi-
nyne, le phénazinyne, le phénothiazinyne, le phénoxazinyne,
1'indolinyne, 1'isoindolinyne, 1'imidazopyridyle, 1'imidazo-
pyrimidinyle ou encore les systèmes polycycliques condensés
10 constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis,
par exemple, ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole
ou le thiéno[2,3-b]furanne,
comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radi-
caux phényle, naphtyle, thiényne tel que thién-2-yle et thién-
15 3-yle, furyne tel que fur-2-yle, pyridyle tel que pyrid-3-yle,
pyrimidyle, pyrrolyne, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle,
triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazo-
lyne, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; des groupes hétéro-
cycliques condensés contenant au moins un hétéro-atome choisi
20 parmi le soufre, 1'azote et 1'oxygène, par exemple benzo-
thiényne tel que benzothiény-3-yle, benzofuryne, benzopyr-
rolyne, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle
ou purinyne ;
de tels radicaux aryles peuvent éventuellement être substitués
25 comme par exemple le radical pyrrolyl N-substitué, par exemple
N-méthylpyrrolyne, le radical 3- ou 4-isoxazolyle substitué,
par exemple, 3-aryl-5-méthylisoxazol-4-yle, le groupe aryle
étant par exemple, un groupe phényle ou halophényle ;
- les termes arylalkyle et arylalkényne désignent des radicaux
30 dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alkényne et
aryle peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces
radicaux ;
comme exemples de tels radicaux arylalkyle on peut citer les
radicaux benzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtyl-
35 méthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que thién-2-ylmé-
thyle, furylméthyle tel que furfuryne, pyridylméthyle, pyrimi-
dylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste
n n exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-

15

dessus, le radical alkyl p ut être représenté t ut aussi également par l s radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phényléthyle ;

comme exemples de radicaux arylalkényle, on peut citer les
5 exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyle, étant entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphtyle,
10 pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels que définis ci-dessus dans la liste non exhaustive des radicaux aralkyle,

- les termes aryloxy et arylthio désignant des radicaux dans lesquels le radical aryle peut prendre les valeurs définies
15 ci-dessus pour ce radical ;

de façon non exhaustive on peut citer des exemples de tels radicaux aryloxy et arylthio tels que, par exemple, les radicaux phénoxy, naphtyloxy, pyridyloxy, phénylthio et naphtylthio.

20 Dans les produits de formules (I) et (IC) et dans ce qui suit :

- les termes radical monocyclique et radical constitué de cycles condensés désignent les radicaux aryle, soit les radicaux carbocyclique ou hétérocyclique insaturés tels que définis
25 nis ci-dessus, mais désignent également les radicaux hétérocycliques saturés, étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de
30 ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents :

parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux pyrrolidinyle,

35 imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholinyle,

parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, le diaza-1,10

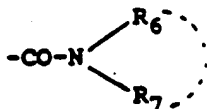
anthryle-4,

- le terme radical alkylène linéaire u ramifié désigne de préférence les radicaux méthylène et éthylène mais également les radicaux n-propylène, isopropylène, n-butylène,

5 isobutylène, sec-butylène et tert-butylène,

- le terme carbamoyle désigne le radical carbamoyle non substitué ou le radical carbamoyle substitué par exemple ainsi qu'il est indiqué ci-après pour

10

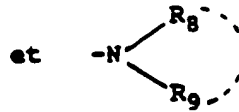
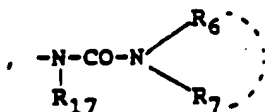
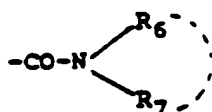


en particulier carbamoyle substitué représente par exemple un groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyle, tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle, un groupe N,N-dialkyl inférieur

15 carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; un groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyle, tel que N-(hydroxyméthyl) carbamoyle, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle, un groupe carbamoylalkyle inférieur, tel que carbamoylméthyle, carbamoyléthyle.

20 Les radicaux amino que peuvent représenter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des radicaux définis dans les produits de formules (I) et (IC) et dans ce qui suit et que peuvent représenter ou porter en particulier les radicaux :

25



désignent des radicaux dans lesquels à l'atome d'azote sont liés deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi

30 l'atome d'hydrogène ; les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner de préférence les radicaux monoalkyl- ou dialkylamino dans lesquels les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés renferment de 1 à 6 atomes de carbone et en particulier des radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle ; les radicaux alkényle tels que définis ci-dessus et représentés de préférence par les radicaux vinyle et allyle ; les radicaux aryle

15

u arylalkyle tels que définis ci-dessus, carb cycliques u hétérocycliques et en particulier phényle, tétrazolyle, benzy-
le, phénéthyle, naphtyle, indolyle, indolinyle, thiény-
furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, pipéridino, mor-
5 pholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués
par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme
par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle,
éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou
benzylpipérazinyle.

10 Les radicaux ci-dessus représentant par exemple et de
façon non exhaustive, les radicaux -NH-aryle tel que
-NH-tétrazolyle ; -NH-alkyle ; -N-(alkyle)₂ ; -NH-CO-NH-alkyle
tel que -NH-CO-NH-tBu ; -NH-CO-NH-npropyle ; NH-CO-NH-aryle
tel que -NH-CO-NH-tétrazolyle ou -NH-CO-NH-pyridyle ou
15 -N(alkyle)-CO-NH-tétrazolyle, étant entendu que dans tous ces
radicaux, les radicaux alkyle et aryle peuvent prendre les
valeurs indiquées ci-dessus pour ces radicaux et être éven-
tuellement substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour
ces radicaux.

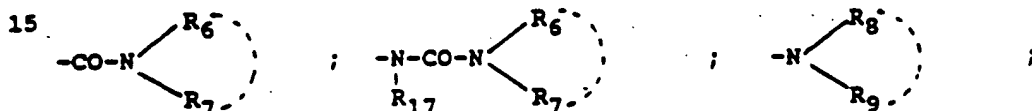
20 Lorsque R₆ et R₇ d'une part ou R₈ et R₉ d'autre part
forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un
hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolyle,
imidazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, indolyle,
indolinyle, purinyle, quinolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle,
25 pipéridino, morpholino, pipérazinyle ; ces radicaux peuvent
être éventuellement substitués par les substituants déjà
mentionnés précédemment et en particulier par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, les
radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy,
30 éthoxy, propoxy, benzoyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle,
comme par exemple dans méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle,
propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle :
dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et
benzyle pouvant être substitués comme indiqué précédemment
35 dans les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle.

Les radicaux acyle que peuvent représenter R₈ et R₉ sont
tels que définis précédemment et peuvent être choisis par
exemple parmi les radicaux acétyle, propi nyle, butyryle,

valéryle u carbam yle.

Les radicaux Y_1 et Y_2 peuvent représenter les valeurs définies ci-dessus pour les radicaux aryles monocyclique ou constitué de cycles condensés, étant entendu que dans le cas 5 où B représente une simple liaison Y_2 peut également représenter un radical non cyclisé tel que, par exemple, un atome d'hydrogène, un radical cyano ou un radical carboxy, libre, salifié ou estérifié, ce radical carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que 10 méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

Les radicaux Y_1 ou Y_2 , identiques ou différents, peuvent représenter un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis, de préférence, parmi les atomes d'halogène et les radicaux



$-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$; hydroxyle ; nitro ; tétrazole ; isoxazole ; alkyle ; alkényle ; alkyloxy ; acyle et carboxy 20 libre, salifié, estérifié ou amidifié, ces radicaux étant tels que définis ci-dessus et ci-après.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formules (I) et (IC) peuvent être salifiés, estérifiés ou amidifiés par les groupements divers connus de l'homme de métier, parmi lesquels 25 on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, 30 la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl- 35 glucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou

benzyloxycarbonyle, ces radicaux¹⁷ alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupes
5 ments chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionylloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle,

- parmi les composés d'amidification les radicaux
- CO₂-NH-COOH ; -CO₂-NH-COO aryle ; -CO₂-NH-COO alkyle ;
- 10 -CO₂-NH-SO₂-O alkyle ; -CO₂-NH-SO₂-O aryle ;
- CO₂-NH-SO₂-N(alkyle)₂ ; dans lesquels les radicaux alkyle et aryle ont les significations indiquées ci-dessus pour ces radicaux et sont éventuellement substitués ainsi qu'il est également indiqué ci-dessus, et notamment aryl représente
- 15 phényl et tétrazolyle éventuellement salifié.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formules (I) et (IC), peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique,
20 propionique, acétique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisul-

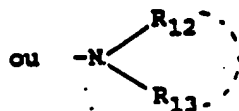
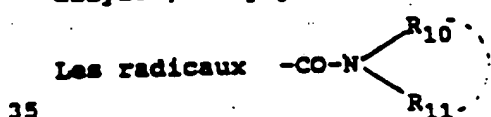
25 foniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formules (I)
30 et (IC), peuvent être salifiés par des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine,
35 la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

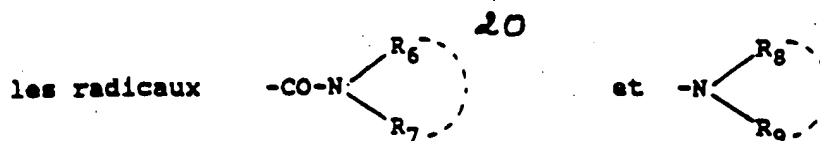
Les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus ainsi que les radicaux alkyle ou alkényle des radicaux alkylthio, arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans le groupe formé par les atomes d'halogène, tel que chloro ou bromo, comme dans, par exemple, le groupe 2-bromoéthyle ; les radicaux hydroxyle ; aryle tel que défini ci-dessus, soit un radical monocyclique ou constitué de cycles condensés carbocyclique ou hétérocyclique, étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents, ce radical hétérocyclique pouvant être lié par un atome de carbone ou, le cas échéant, par un atome d'azote ; arylalkyle dans lequel le radical aryle est tel que défini ci-dessus ; cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ; cycloalkényle tel que par exemple le radical cyclohexényle peuvent être éventuellement substitués, parmi lesquels on peut citer le diméthyl-1,3 cyclohexène ; alkyloxy, tel que défini ci-dessus par exemple méthoxy, éthoxy, n-propoxy ou iso-propoxy comme dans par exemple les groupes méthoxyméthyle ou 1-éthoxyéthyle ; alkyloxy substitué tel que (trihaloalkyl) oxy comme, par exemple, trifluorométhoxy ; aryloxy, par exemple phénoxy ; (arylalkyl) oxy, par exemple benzyloxy ; mercapto ; alkylthio, par exemple méthylthio ou éthylthio ; alkylthio substitué tel que trihaloalkylthio comme, par exemple, trifluorométhylthio ; arylthio ; aralkylthio ; amino comme dans, par exemple, le groupe 2-aminoéthyle ; amino substitué par un ou deux radicaux choisis par exemple parmi les radicaux alkyle, alkényle, aryle et arylalkyle tels que définis ci-dessus comme par exemple monoalkylamino dans, par exemple, méthylamino ou éthylamino, comme par exemple dialkylamino dans, par exemple, diméthylamino ; nitro ; cyano ; azido ; carboxy ; carboxy estérifié, par exemple méthoxycarbonyle ou éthoxycarbonyle ; formyle ; acyle, par exemple

acétyl, propionyle ou benzyle¹⁹; acyle substitué par exemple par un radical amino tel que défini ci-dessus ou par un radical cyclique lié au radical acyle par un atome d'azote, ce radical cyclique pouvant renfermer éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et tel que défini ci-dessus; acyloxy, par exemple acétoxy ou propionyloxy; carbamoyle; carbamoyle substitué par exemple un groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyle, tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle, un groupe N,N-dialkyl inférieur carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle; un groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyle, tel que N-(hydroxyméthyl) carbamoyle, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle, un groupe carbamoylalkyle inférieur, tel que carbamoylméthyle, carbamoyléthyle; phthalimido; acylamido, par exemple acétamido ou benzanido; alcoxy-carbonylamino, par exemple méthoxycarbonylamino ou éthoxycarbonylamino; ou (arylalkyl) oxycarbonylamino, par exemple benzyloxycarbonylamino.

Les radicaux aryle et alkyloxy tels que définis ci-dessus et les radicaux aryles des radicaux arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans la liste indiquée ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus, comme par exemple pour donner le radical o-chlorophényle mais peuvent également être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle, tel que alkyle inférieur, par exemple méthyle, éthyle, ou également isopropyle ou ter-butyle; alkényle; alkyle substitué tel que par exemple trihaloalkyle comme dans trifluorométhyle; alkényle tel que, par exemple, vinyle ou allyle; alkynyle tel que, par exemple, propargyle.



tels que définis ci-dessus peuvent prendre respectivement les mêmes valeurs que celles définies pour



Parmi les substituants que peuvent comporter les radicaux

5 alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkylthio, aryle, aryl-alkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent être cités plus particulièrement les atomes d'halogène, tels que chloro et bromo ; les radicaux hydroxyle ; acyle tel que, par exemple, acétyle, propionyle, butyryle, valéryle,

10 hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle ; benzoyle ; carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle ; alkyle tel que méthyle ou éthyle ; amino ; amino substitué, tel que monoalkyl- et dialkylamino,

15 par exemple méthylamino, éthylamino ou diméthylamino ; alkyl-oxy, par exemple méthoxy, éthoxy ou isopropoxy ; aryle tel que phényle, biphényle, naphtyle, indényle, indolyle ou indolynyle ; aralkyle tels que, par exemple benzyle ou phénéthyle ; radicaux alkyle, alkyloxy et aryle tels que définis ci-dessus

20 pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis, par exemple, dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkyle et alkyloxy linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, isopropoxy ; amino substitué, tel que mono-

25 alkyl- et dialkylamino, par exemple méthylamino, éthylamino ou diméthylamino ; les radicaux monocycliques carbocycliques ou hétérocycliques renfermant 6 chaînons tels que les radicaux phényle, pyrannyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pipéridino et morpho-

30 lino ; les radicaux monocycliques carbocycliques ou hétérocycliques renfermant 5 chaînons, tel que par exemple le radical furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, imidazolyle ou pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle ; les radicaux constitués de cycles condensés

35 carbocycliques ou hétérocycliques parmi lesquels par exemple les radicaux naphtyle, indolyle, quinolyle ou purinyle ainsi que leurs isomères de position du ou des hétéroatomes par exemple d'azote tels que par exemple le radical indazolyle ou

isoquinyle.

Quand de tels radicaux hétérocycliques renferment un ou plusieurs atomes d'azote, ce ou ces atomes d'azote peuvent ne pas être substitués ou l'un ou plusieurs de ces atomes d'azote 5 peuvent être substitués, par exemple, par un radical alkyle ou alkyloxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que définis ci-dessus, par exemple méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy ou éthoxy, un radical phényle ou benzyle, ces radicaux pouvant eux-mêmes être 10 substitués par les substituants déjà mentionnés ci-dessus pour les radicaux aryle et arylalkyle : on peut citer, comme exemples, les radicaux méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

Parmi les valeurs particulièrement préférées de tels 15 radicaux, on peut citer particulièrement les radicaux phényle, naphtyle, pyridyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formules (I) et (IC) telles que définies ci-dessus, dans 20 lesquelles :

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
- 25 - les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de 30 carbone, les radicaux alkylthio, phénylthio, pyridylthio, dans lesquels le radical alkyle renferme de 1 à 4 carbones et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, le radical amino, mono et dialkyl-amino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, phényle,
- 35 benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- le radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué ainsi qu'il est indiqué

ci-dessus,

- le radical phényle, pyridyle, pyrrolidinyle,
- le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, pipéridinyl-carbonyle,

5 R_5 représente un radical méthylène,

Y représente un radical phényle ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazolyle, isoxazolyle et le radical $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans

10 lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazole, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, 15 thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranylle, méthyltétrahydrofuranylle ;

lesdits produits de formules (I) et (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides 20 minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formules (I) et (IC).

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formules (I) et (IC) telles que définies ci-dessus, dans lesquelles :

25 R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
- les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus

30 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, le radical amino, mono et dialkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,

35 - le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle,

carbamoyle, dialkylcarbamoyl, ²³pipéridynyl-carbonyl, R_5 représente un radical méthylène, Y représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, 5 tétrazolyne, isoxazolyne et $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyne, allyne, pyridyle, phényle, benzyle, pyridyl- 10 méthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyne, diazolyne, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyne, alkylthiazolyne, tétrahydrofuranyne, méthyltétrahydrofuranyne ;

lesdits produits de formules (I) et (IC) étant sous toutes les 15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formules (I) et (IC).


Le radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$ peut représenter par 20 exemple les radicaux dans lesquels $(CH_2)_{m1}$ représente les valeurs des radicaux alkylène telles que, par exemple, méthylène, éthylène, n-propylène ou n-butylène et R'_{14} peut représenter un radical alkyle ou alkényle choisis parmi les valeurs définies ci-dessus ou un radical aryle également 25 choisi parmi les valeurs indiquées ci-dessus telles que par exemple phényle, pyridyle, biphényne, naphthyle, tétrazolyne ; le radical alkyle ou alkényle que peut représenter le radical R'_{14} peut éventuellement être substitué par un radical aryle choisi parmi les valeurs définies ci-dessus pour former un 30 radical aralkyle ou aralkényle.

Ces radicaux alkyle, alkényle, aryle, aralkyle et arylalkényle peuvent eux-mêmes être substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour ces radicaux.


On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les 35 radicaux :

$-CH_2-SO_2-NH_2$, $-CH_2-SO_2-NH-C_6H_5$, $-SO_2-NH-CO-NH-CH_3-$,
 $-SO_2-NH-CO-NH-C_6H_5-$, $-SO_2-NH-CO-NH-CF_3-$, $-SO_2-NH-CO-NH-alkyle$,
 $-SO_2-NH-CO-NH-nPr$, $-SO_2-NH-CO-NH-tBu$, $-SO_2-NH-CO-NH-CH_2-C_6H_5$,

-SO₂-NH-CO-NH-C₆H₅-Cl, -SO₂-NH-CO-NH-²⁴aryle, -SO₂-NH-CO-NH-tétrazyl ,

-SO₂-NH-CO-NH-CH₂--Cl, -SO₂-NH-CO-NH-CH=CH-CH₃,


5

-SO₂-NH-CO-NH-CH₂- dans lequel A et B identiques ou

différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux phényle, pyridyle et pyrimidyle ;

10


-SO₂-NH-CO-NH-CH₂-CH₂- ; -SO₂-NH-tétrazolyle,

-SO₂-NH-CO-NH-CH₂- ;

15

-SO₂-NH-CO-NH-CH₂ ;



-SO₂-NH-CO-NH-(CH₂)

20

-SO₂-NH-SO₂-tétrazolyle ;

-SO₂-NH-SO₂-NH₂ ; -SO₂-NH-SO₂-NH(tBu) ;

-SO₂-NH-SO₂-tBu ;

et également, à titre d'exemples non exhaustifs, -NH-(alkyle),

-NH-aryle, -NH-tétrazolyle, -SO₂-NH-CO₂-alkyle,


25

-SO₂-NH-CO₂-C₂H₅, -SO₂-NH-CO₂-aryle, -SO₂-NH-CO₂-tétrazolyle,

-SO₂-NH-CO-alkyle, -SO₂-NH-CO-nPr, -NH-CO-NH-aryle,

-NH-CO-NH-tétrazolyle, -CO₂-NH-CO₂-aryle, -CO₂-NH-CO₂-tétrazolyle,

-CO₂-NH-SO₂-O-aryle, -CO₂-NH-SO₂-N(alk)₂,

-CO₂-NH-SO₂-N

30

Le radical aryle que représente Y₁ peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de R₂ et R₃ et en particulier par les radicaux -NH-(CH₂)_m-SO₂-Z-R₁₄ et -CO-NH-(CH₂)_m-SO₂-Z-R₁₄ dans lesquels le radical (CH₂)_m-SO₂-Z-R₁₄ peut prendre par exemple les valeurs

35

indiquées ci-dessus.

On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les radicaux :

-NH-SO₂-CH₃ , -NH-SO₂-C₆H₅ , -NH-SO₂-CF₃ ,

-NH-CH₂-SO₂-NH-C₆H₅ , -CO-NH-SO₂-C₂H₅ , -CO-NH-SO₂-CH₃ ,
 -CO-NH-SO₂-CH₂-C₆H₅.

Parmi les produits objet de l'invention, on peut citer tout particulièrement, le produit de formule (I) répondant à la définition suivante :

- 1-(benzyl) 2-(benzyloxyméthyl) 5-(méthyl) 3-(phénylthio) 4-pyridone.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que :

l'on fait réagir un produit de formule (II) :



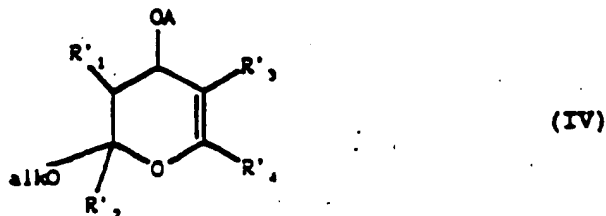
15

dans laquelle R'₃ et R'₄ ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour R₃ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et A représente un groupement acyle, avec un produit de formule (III) :



25

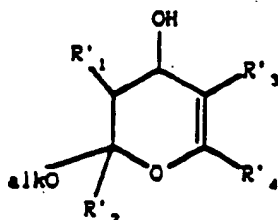
dans laquelle R'₁ et R'₂ ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour R₁ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 5 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (IV) :



35

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , A et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on saponifie pour obtenir des produits de formule (V) :

5

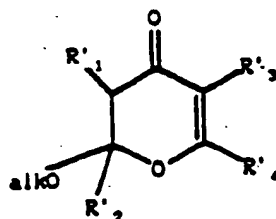


(V)

10

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on oxyde pour obtenir des produits de formule (VI) :

15

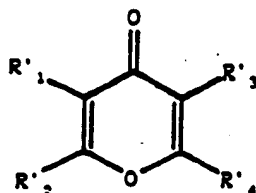


(VI)

20

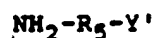
dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'élimination de la fonction alkyloxy pour obtenir des produits de formule (VII) :

30



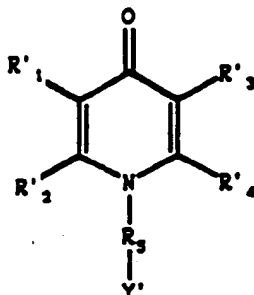
(VII)

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on fait réagir avec un produit de formule (VIII) :



(VIII)

24
 dans laquelle R_5 a la signification ²⁴ n indiquée ci-dessus et Y' a la signification indiquée ci-dessus, pour Y dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs pour obtenir un produit de formule (IX) :



(IX)

10
 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R_5 et Y' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (IX) que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
- 20 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
- une réaction d'estérification de fonction acide,
- 25 - une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation de fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
- une réaction de transformation de la fonction cyano en
- 30 fonction acide,
- une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
- 35 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, le procédé ci-dessus de préparation des produits

28

de formule (I) peut être réalisé de la manière suivante :
le produit de formule (IV) peut être obtenu par réaction d'un éther tel que par exemple un alkylalkényléther de formule (III) sur la fonction oxo du produit de formule (II) par exemple en présence d'un solvant tel que par exemple l'hydroquinone à une température d'environ 80 à 100°C, pendant environ 24 heures.

La réaction de saponification du produit de formule (IV) ainsi formé en produit de formule (V) peut être réalisée par exemple à la température ambiante dans un solvant tel que par exemple un alcool tel que par exemple le méthanol ou l'éthanol en présence de sels tel que par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium ou d'un alcoolate de sodium, à une température d'environ 100 à 250°C.

Le produit de formule (VI) peut être obtenu par oxydation du produit de formule (V) par exemple en présence de pyridinium dichromate ou de pyridinium chlorochromate dans un solvant tel que par exemple du diméthylformamide ou dichlorométhane.

La réaction d'élimination de la fonction alkyloxy du produit de formule (VI) pour obtenir le produit de formule (VII) peut être réalisée par exemple en présence d'un acide tel que l'acide paratoluène sulfonique ou l'acide camphosulfonique, dans un solvant tel que par exemple le toluène.

La réaction d'addition des produits de formule (VIII) sur les produits de formule (VII) ainsi obtenus peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier et par exemple dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, l'éthoxy éthanol, le méthoxy éthanol.

Selon les valeurs de R'₁, R'₃, R'₄ et Y', les produits de formule (IX) ainsi obtenus constituent ou non des produits de formule (I).

Les produits de formule (IX) ainsi obtenus, en particulier pour donner des produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si

28

nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amin et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

- 5 La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :
- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, trialkylsilyle, dihydropyranne, méthoxyméthyle ou tétrahydropyrannyle,
 - 10 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
 - les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent
 - 15 être protégés par exemple sous forme de cétales cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal,
 - les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secon-
 - 20 daire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante,
 - les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables
 - 25 tels que les esters benzyliques ou tert butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

L'élimination de ces groupements protecteurs est effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment l'hydrolyse acide effectuée avec un acide tel

30 que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique.

Le groupement phthalimido est éliminé par l'hydrazine. On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

- 35 Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique, en particulier sur les éventuelles fonctions carboxy, ces réactions

pouvant être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les éventuelles fonctions ester des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, saponifiées en fonction acide, ces réactions de saponification pouvant être réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Les éventuelles fonctions alkyloxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide acétique au reflux.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

Les éventuelles fonctions carboxy ou carboxy estérifiées des produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, être réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxanne ou l'éther éthylique.

Les éventuelles formes optiquement actives des produits de formule (I) peuvent être préparées par dédoublement des

31
racémiques selon les méthodes usuelles.

Les composés de formules (I) et (IC) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentant d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

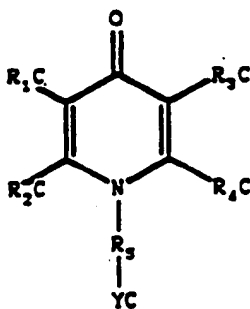
5 Les produits sont doués de propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'angiotensine II, en particulier de l'effet vasoconstricteur et également de l'effet trophique au niveau des myocytes.

10 Certains produits de la présente invention possèdent également des propriétés antagonistes pour le récepteur à l'endothéline et sont ainsi notamment antagonistes de l'effet vasoconstricteur de l'endothéline.

Les composés de formules (I) et (IC) possèdent également
15 la propriété d'améliorer les fonctions cognitives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
20 formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de
25 médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (IC) :



dans laquelle R_1C , R_2C , R_3C et R_4C identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,

- les atomes d'halogène,
 - le radical hydroxyle,
 - le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone, sulfo,
- 5 - les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole,
- les radicaux alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de
- 10 carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy et alkylthio, renfermant au plus 4 atomes de carbone, ces
- 15 radicaux étant éventuellement substitués par un radical amino, mono ou dialkylamino dans lesquels le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, benzyloxy, phénoxy ; benzylthio, phénylthio et pyridinethio dans lesquels l'atome de soufre
- 20 peut être oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de
- 25 carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino dans lesquels le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, carbamoyle, pyrrolyle, pyrrolidinyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrro-
- 30 lylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pyrrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 35 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, nitro, alkyle ou alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle et isoxazolyle,

- R_5 représente un radical divalent alkylène, linéaire u
ranifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,
YC représente un radical phényle ou biphényle éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
5 radicaux hydroxyle ; halogène ; alkyle, alkényle et alkyloxy
renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement
substitués par un radical carboxy libre, estérifié ou sali-
fié ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; carboxy libre, sali-
fié ou estérifié ; tétrazole éventuellement protégé par un
10 radical triphénylméthyle ; isoxazole ;
- le radical $-(CH_2)_P-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel P représente les
valeurs 0 et 1, ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$,
 $-NH-CO_2$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente
un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle,
15 phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitro-
pyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazolyne, pipéridinyle,
alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydro-
furanyne, méthyltétrahydrofuranyne ; amino ou carbamoyle
éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis
20 parmi les radicaux $-(CH_2)_P-SO_2-ZC-R_{14}C$ tel que défini ci-
dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4
atomes de carbone et éventuellement substitués ;
tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le
25 radical hydroxyle, alkyle et alkényle, alcoxy renfermant au
plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy
libre, salifié ou estérifié ou tétrazolyle ;
lesdits produits de formule (IC) étant sous toutes les formes
isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
30 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule
(IC).

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre
35 de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exam-
ples et notamment :
- 1-(benzyl) 2-(benzyloxyméthyl) 5-(méthyl) 3-(phénylthio) 4-
pyridone,

ainsi que sc. sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être
5 utilisés dans le traitement des affections cardiovasculaires présentant une altération de la vasomotricité : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, angine de poitrine, spasme vasculaire cérébral, maladie de Raynaud, hypertension artérielle et toutes les affections consécutives
10 à une ischémie. Ces médicaments, objet de l'invention, pourraient également être utilisés pour le traitement du glaucome, de l'athérosclérose, de l'asthme et de différents types de spasmes viscéraux, ainsi qu'à titre de substances protectrices neuronales ou encore dans la prévention des resténoses post-
15 angioplastie.

Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

Les médicaments, objet de l'invention peuvent également
20 être utilisés dans le traitement des troubles de la mémoire et des fonctions cognitives, de l'anxiété, de la dépression, de la démence sénile et de la maladie d'Alzheimer.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments
25 tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

30 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les
35 crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme

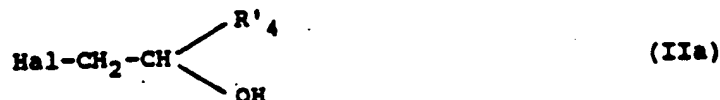
arabique, le lactose, l'amidon, ⁵ stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte, par voie orale.

Les composés de départ de formules (II), (III) et (VIII), 10 peuvent être préparés comme indiqué ci-après.

Pour préparer un produit de formule (II) telle que définie ci-dessus, on peut par exemple faire réagir un composé de formule (IIa) :

15



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'₄ a la 20 signification indiquée ci-dessus, avec un composé de formule (x1) :



25 dans laquelle R'₃ a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un composé de formule (IIb) :

30

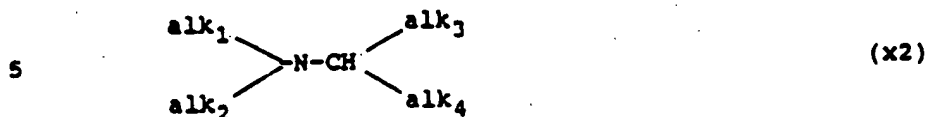


dans laquelle R'₃ et R'₄ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on oxyde en composé de formule (IIc) :

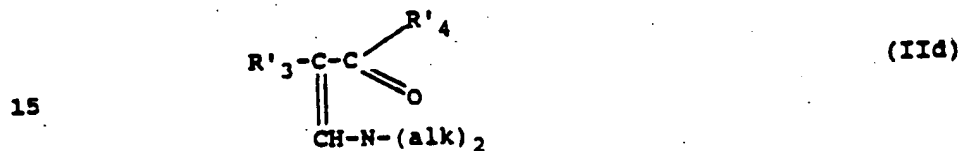
35



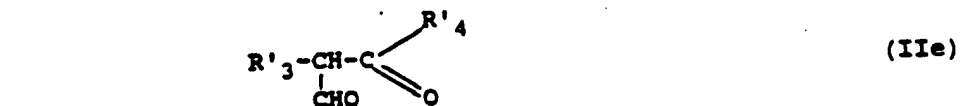
36
 dans laquelle R'₃ et R'₄ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on fait réagir avec un composé de formule (x2) :



dans laquelle alk₁, alk₂, alk₃ et alk₄, identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 5
 10 atomes de carbone,
 pour obtenir un composé de formule (IIId) :



dans laquelle R'₃, R'₄ et alk ont les significations indiquées ci-dessus,
 20 que l'on transforme en composé de formule (IIe) :



dans laquelle R'₃ et R'₄ ont les significations indiquées ci-dessus,
 que l'on fait réagir avec un composé de formule (x3) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ac représente un radical acyle,
 pour obtenir le produit de formule (II) tel que défini ci-dessus.

Dans les composés de formule (IIa) et (x3), Hal peut notamment représenter un atome de chlore.

Les conditions expérimentales d'une telle préparation

d'un composé de formule (II) ³⁷ pouvant par exemple être celles indiquées dans la partie expérimentale de préparation de l'exemple 1. Des exemples de tels composés de formules (II) et (III) sont cités notamment dans les publications dont les 5 références sont les suivantes :

- Liebigs Ann. Chem. 1985 pp 2261-2284, M. MAIER, R.R. SCHMIDT
- Chem. Ber. 120, 1987, pp 1505-1509, G. HAAG-ZEINO, M.E. MAIER, R.R. SCHMIDT.

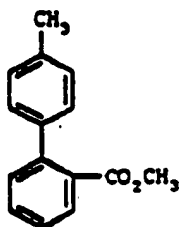
Parmi les composés de formule (III) qui peuvent être 10 trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple l'éthyl vinyl éther et l'éthyl propényl éther.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (III) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- 15 - P.G. Cassmann, S.J. Purns, J. Org. Chem. 1988, 53, 5574-76,
- A. Farvanah, W. Prasoler, C. Reichardt Tet.Lett. 1973, 3979,
- W. Schmidt, P. Grafen, Liebigs Annal. Chem. 1962, 656, 97,
- G. Wittig, Böll, Krück, Chem. Ber. 1962, 95, 2520,
- J. L. E. Erickson, M.Z. Woskow, J. Org. Chem. 1958, 23, 670,
- 20 - J. M. Vatale, Tet. Lett. 1984, 25, 5997-6000,
- C. Earnshaw, C. J. Wallis, S. Warren, J.C.S. Perkin Trans. I 1979, 3099-3106.

Des exemples de préparation de composés de formule (VIII) sont décrits dans la littérature et des exemples en sont 25 donnés notamment dans les brevets US 4,880,804 ou EP 0 253 310.

Un procédé de préparation de certains produits de formule (VIII) telle que définie ci-dessus peut consister à soumettre le iodobenzoate de méthyle à l'action du iodotoluène, 30 la réaction se réalisant par exemple en présence de cuivre en poudre à une température d'environ 100°C à 300°C, pour obtenir un produit de formule (a) :



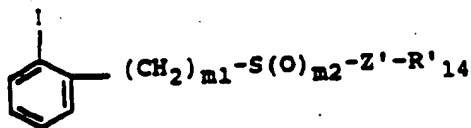
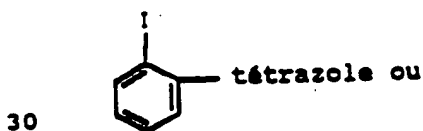
(a)

38

dont le radical carboxy estérifié peut, si désiré, être libéré du radical alkyle par les méthodes classiques connues de l'homme de métier ou indiquées ci-dessus, par exemple d'hydrolyse acide ou alcaline, le radical carboxy estérifié ou le radical carboxy libre obtenu après libération du radical alkyle pouvant être soumis à des réactions de réduction, addition ou substitution dans un ordre quelconque, ces réactions pouvant être réalisées par exemple selon les méthodes classiques connues de l'homme de métier, produit de formule (a) que l'on peut soumettre à une réaction de bromation sur le radical méthyle par les méthodes classiques connues de l'homme de métier par exemple par action du n-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone, puis à une réaction d'addition de la fonction amine dans les conditions indiquées dans la référence U. Ragnarsson, L. Grahn, Acc. Chem. Res. 1991, 24, 285-89 et ref. citées, afin d'obtenir à partir du produit de formule (a) indiqué ci-dessus des composés de formule (VIII) tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de formule (VIII) qui peuvent être trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple la benzylamine, l'acide 4-aminométhyl benzoïque, la 2-bromobenzylamine, le 4-(aminométhyl) benzine sulfonamide, la 2-chlorobenzylamine ou l'alpha-amino p-tolunitrile.

En opérant de la même façon que décrit précédemment, au départ de produits de formule



on peut préparer les produits de formule (VIII) correspondants. Les autres produits de formule (VIII) pouvant être également préparés selon des méthodes similaires.

35 La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formules (I) et (IC), les composés de formules (IV), (V), (VI)

et (VII).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Le produit de formule (II) utilisé au départ de l'exemple 5 1 a été préparé de la façon suivante :

Préparation de l'exemple 1 : 4-acétoxy 1-benzoyloxy 3-phénylthio 3-butène 2-one

STADE A : 2-hydroxy 3-chloro 1-benzoyloxypropane

On introduit :

- 10 - 15,7 ml de 1-chloro 2-3-époxypropane
- 41,4 ml d'alcool benzylique
- 0,2 ml de tétrachlorure d'étain

laisse revenir à la température ambiante puis chauffe jusqu'à une température d'environ 104°C pendant environ 3 heures.

- 15 On laisse revenir à la température ambiante, dilue avec du toluène, ajoute de l'eau, filtre, lave la phase organique avec du carbonate de sodium puis à nouveau avec de l'eau jusqu'à pH 7.

On sèche, filtre, élimine le toluène, distille et obtient

- 20 26,165 g de produit attendu (Eb 158°-159°C sous 16 mm/Hg)

Analyses :

Spectre IR (CHCl₃)

- OH complexe 3598 cm⁻¹
- aromatique 1498 cm⁻¹

- 25 STADE B : 1-benzoyloxy 3-phénylthio 2-propanol

On introduit 25 ml de méthanol, ajoute 1,5 g de sodium, agite puis refroidit jusqu'à une température d'environ 0°C et ajoute:

- 7,3 ml de thiophénol

- 30 puis - 13 g du produit obtenu ci-dessus au stade A
- et - 5 ml de méthanol.

On chauffe 12 heures au reflux à 68°C puis laisse revenir à température ambiante.

- 35 On dilue avec de l'eau, extrait par 3 fois avec de l'éther, lave la phase étherée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, filtre, élimine l'éther et obtient 18 g de produit attendu.

Analyses

40

Spectre IR (CHCl_3)

- OH complexe 3558 cm^{-1}
phényl-C- 1498 cm^{-1}
phényl-S- 1588 cm^{-1}

5 STADE C : 1-benzyloxy 3-phénylthio 2-propanone

On introduit :

- 31,6 g du produit obtenu ci-dessus au stade B
- 215 ml d'anhydride acétique

et - 325 ml de diméthylsulfoxyde

10 et agite à température ambiante pendant 24 heures puis traite sous courant d'azote pour éliminer le sulfure de diméthyle.

On concentre, reprend avec de l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, filtre, élimine l'éther.

15 Après chromatographie sur silice (hexane : 90/acétate d'éthyle : 10), on obtient 22,9 g de produit attendu.

Analyses :Spectre IR (CHCl_3)

C = O 1725 cm^{-1}
20 aromatiques 1583 cm^{-1}
 1495 cm^{-1}
 1483 cm^{-1}

STADE D : 1-benzyloxy 4-diméthylamino 3-phénylthio 3-butène 2-one

25 On introduit :

- 21,24 g du produit obtenu ci-dessus au stade c)

et - 12,1 ml de diméthylformamide diméthylacétal

et agite 1 heure 30 minutes à 70°C , laisse revenir à température ambiante, évapore à sec et obtient 24,8 g de produit

30 attendu.

Analyses :Spectre IR (CHCl_3)

système conjugué 1655 cm^{-1}
 1580 cm^{-1}
35 aromatiques 1496 cm^{-1}

STADE E : 4-benzyloxy 3-oxo 2-(phénylthio) butanal

On introduit 24,6 g du produit obtenu ci-dessus, au stade d) dans 85 ml de solution constituée de 6 g de soude, 20 ml

d'eau et 80 ml d'éthanol et chauffe à une température d'environ 60°C.

On laisse revenir à la température ambiante et verse sur un mélange de 150 ml de glace et 16 ml d'acide chlorhydrique 5 pur.

On extrait par 180 ml puis 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, filtre, concentre et obtient 22,5 g de produit attendu.

10 Analyses :

Spectre IR (CHCl_3)

système conjugué 1633 cm^{-1}

1609 cm^{-1}

aromatiques 1492 cm^{-1}

15 STADE F : 4-acétoxy 1-benzyloxy 3-phénylthio 3-butène 2-one

On introduit :

- 2,28 g du produit obtenu ci-dessus au stade E

- 0,65 ml de pyridine

et - 8 ml de toluène,

20 refroidit à -10°C, ajoute 0,57 ml de chlorure d'acétyle dans 2 ml de toluène et agite pendant environ 3 heures à -10°C.

On filtre, lave au toluène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, filtre, sèche, élimine le toluène et obtient 3,3 g de produit attendu.

25 Analyses :

Spectre IR (CHCl_3)

- C = O 1783 cm^{-1}

1702 cm^{-1}

- C = C et 1598 cm^{-1}

30 aromatiques 1587 cm^{-1}

1496 cm^{-1}

EXEMPLE 1 : (1-benzyl) (2-benzyloxyméthyl) (5-méthyl) (3-phénylthio) 4-pyridone

STADE A : (4-acétoxy) (2-benzyloxyméthyl) (6-éthoxy) (5-méthyl) (3-phénylthio) 4H(5,6)-pyranne

On introduit :

- 3 g du produit obtenu au stade F de la préparation de l'exemple 1

- 16,5 ml de 1-éthylpropényl⁴²éther
et - 33 mg d'hydroquinone,
et chauffe jusqu'à une température d'environ 85°C pendant
environ 24 heures.

- 5 On laisse revenir à la température ambiante, concentre et
obtient 5,7 g d'une huile brune renfermant le produit attendu.
Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice
(éluant : hexane-acétate d'éthyle 9-1).

Analyses :

10 Spectre IR (CHCl₃)

- OAc 1734 cm⁻¹
- C = C 1625 cm⁻¹
- aromatique 1586-1497 cm⁻¹

STADE B : (2-benzyloxyméthyl) (4-hydroxy) (6-éthoxy) (5-
15 méthyl) (3-phénylthio) 4H(5,6)-pyranne

On introduit :

- 4,6 g du produit obtenu ci-dessus au stade a)
- 1,417 g de carbonate de sodium

et - 50 ml de méthanol

- 20 et agite en présence d'une quantité catalytique de méthylate
de sodium à la température ambiante pendant 16 heures.

On dilue avec de l'eau, lave la fraction organique avec
une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait à
l'éther, sèche la phase organique, filtre, concentre et

- 25 obtient 3,23 g de produit attendu sous forme d'une huile
brune.

Analyses :

Spectre IR (CHCl₃)

- OH 3540 cm⁻¹
- 30 - hétérocycle et 1627 cm⁻¹
- aromatique 1602 cm⁻¹ - 1583 cm⁻¹
- 1496 cm⁻¹ - 1478 cm⁻¹

STADE C : (2-benzyloxyméthyl) (6-éthoxy) (5-méthyl) (3-
phénylthio) 4-dihydropyrone

- 35 On introduit :

- 310 mg du produit obtenu ci-dessus au stade B
- 910 mg de Pyridinium dichromate
- et - 5 ml de diméthylformamide

et agite à la température ambiante⁴³ pendant environ 3 heures.

On dilue avec de l'eau, extrait à l'éther, filtre, sèche la phase organique, filtre à nouveau, concentre et obtient 477 mg de produit attendu sous forme d'une huile jaune.

5 Analyses :

Spectre IR (CHCl_3)

- C = O 1684 cm^{-1}

- hétérocycle et 1582 cm^{-1}

aromatique 1571 cm^{-1}

10 1496 cm^{-1}

STADE D : (2-benzyloxyméthyl) (5-méthyl) (3-phénylthio) 4-pyrone

On introduit :

- 477 mg du produit obtenu ci-dessus au stade C

15 et - 20 ml de toluène

et agite en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluènesulfonique à une température de 88°C pendant 6 heures.

On laisse revenir à la température ambiante, ajoute du carbonate de calcium, agite, filtre, concentre et obtient 350

20 mg de produit attendu sous forme d'huile.

Analyses :

Spectre IR (CHCl_3)

- système conjugué 1644 cm^{-1}

1630 cm^{-1}

25 - aromatique 1604 cm^{-1}

1580 cm^{-1} - 1498 cm^{-1}

STADE E : (1-benzyl) (2-benzyloxyméthyl) (5-méthyl) (3-phénylthio) 4-pyridone

On introduit :

30 - 310 mg du produit obtenu ci-dessus au stade D

- 300 mg de benzylamine

et - 10 ml de méthanol

et agite 48 heures à température ambiante, on évapore à sec et obtient 340 mg de produit attendu.

35 Analyses :

Spectre IR (CHCl_3)

- C = O 1635 cm^{-1}

- C = C et 1586 cm^{-1}

aromatique 1512 cm⁻¹ 44
1498 cm⁻¹.

EXEMPLE 4 : 2-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 3-phénylthio 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-5 pyridone.

STADE A : 5-(4'-bromométhyl 1,1-biphényl-2-yl) 1-triphényl-méthyl 1H-tétrazole.

A 315 g de 5-(4'-méthyl 1,1-biphényl-2-yl) 1-triphényl-méthyl 1H-tétrazole décrit dans J. Org. Chem. 1991, 56, 2395
10 en solution dans 4725 cm³ de dichloréthane, on ajoute 117,1 g de N-bromosuccinimide puis 13,9 g de peroxyde de benzoyle et chauffe au reflux pendant 45 minutes. On refroidit à +30°C, distille partiellement le solvant sous pression réduite, puis
15 ajoute 1470 cm³ d'éther isopropylique, évapore de nouveau partiellement le solvant, maintient l'agitation à 20°C pendant 1 heure, essore le produit cristallisé, sèche à 40°C sous pression réduite pendant 16 heures et recueille 316,7 g de produit attendu.

STADE B : 5-(4'-azidométhyl 1,1-biphényl-2-yl) 1H-tétrazole.

20 On dissout à température ambiante 11,14 g de produit obtenu au stade A et 1,56 g d'azoture de sodium dans 200 cm³ de diméthylsulfoxyde, agit 3 heures et demie, verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression
25 réduite. On obtient 10,2 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE C : 5-(4'-aminométhyl 1,1-biphényl-2-yl) 1H-tétrazole.

On reprend le produit obtenu au stade A dans 1000 cm³ de méthanol, ajoute 2 g de charbon actif à 10% de palladium et
30 hydrogène pendant 48 heures. On filtre, rince au méthanol et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : acétone-acétate d'éthyle-eau 5-4-1), on récupère 3,2 g de produit attendu. F > 260°C.

STADE D : 2-(benzyloxyméthyl) 5-méthyl 3-(phénylthio) 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-
35 pyridinone.

On dissout à température du reflux dans 20 cm³ de méthoxy éthanol 1,14 g de (2-benzyloxyméthyl) 5-méthyl 3-phénylthio 4-

45

pyrone décrite dans Ann. Chem. 1985, 2261-2284 et préparé comme indiqué au stade D de l'exemple 1 et 1,14 g de l'amine préparée au stade B ci-dessus. Après 24 heures de reflux, on laisse refroidir, évapore le solvant, chromatographie le

5 résidu sur silice (éluant : acétone-acétate d'éthyle-eau 5-4-1) et récupère 0,92 g de produit attendu.

Analyses :Spectre IR (CHCl_3)

C = O } 1700, \approx 1685 cm^{-1}
 10 C = C aromatique } 1606, 1583, 1547, 1508, 1496, 1479 cm^{-1}
 hétéroaromatique }

STADE E : 2-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 3-phénylthio 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényle) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-pyridone.

On chauffe 48 heures au reflux 1,43 g de produit préparé

15 comme au stade C dans 15 cm^3 d'acide acétique et 7,5 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. On laisse revenir à température ambiante, verse sur l'eau glacée, alcalinise à pH = 14 par de la soude concentrée, extrait au chlorure de méthylène puis acidifie la phase aqueuse. On agite 1 heure à température

20 ambiante, essore, lave à l'eau, sèche sous pression réduite à 50°C et recueille 0,5 g de produit attendu. P = 160°-163°C.

Analyses :Spectre IR (CHCl_3)

C = O }
 25 C = C } 1632, 1603, 1581, 1539 cm^{-1}
 aromatique }

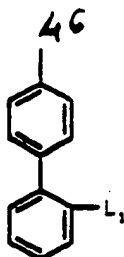
absorption complexe région OH/NH

Les produits des exemples 2 à 90 qui suivent illustrent également l'invention sans toutefois la limiter et répondent à

30 la formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R_5 représente le radical $-\text{CH}_2-$,

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations indiquées dans le tableau ci-après et Y est représenté par les nombres 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 qui ont les significations suivantes :

35 - les nombres 1 à 6 et 10 à 12 représentent un radical biphényle de formule :



5

tels que

- . le nombre 1 correspond à L1 représentant $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$
- . le nombre 2 correspond à L1 représentant $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$
- 10 . le nombre 3 correspond à L1 représentant $-\text{CO}_2\text{CH}_3$
- . le nombre 4 correspond à L1 représentant $-\text{CO}_2\text{H}$
- . le nombre 5 correspond à L1 représentant un radical tétrazolylo protégé par le radical triphényl méthyle
- . le nombre 6 correspond à L1 représentant un radical tétrazolylo
- 15 . le nombre 7 correspond à L1 représentant un radical $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
- . le nombre 10 correspond à L1 représentant $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
- 20 . le nombre 11 correspond à L1 représentant $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$
- . le nombre 12 correspond à L1 représentant $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

- les nombres 8 et 9 représentant un radical phényle de

25 formule :



30 tels que



- . le nombre 8 correspond à L2 représentant $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$
- . le nombre 9 correspond à L2 représentant $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$

Ces produits peuvent être obtenus selon les mêmes procédés que ceux indiqués ci-dessus.

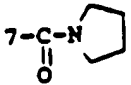
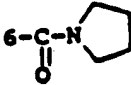
35


47

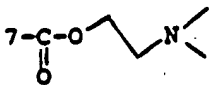


5

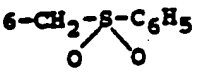

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
10 1a	Me	H	SC ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	
2	Me	H	SC ₆ H ₅	CH ₂ OH	
3	Me	H	SC ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	(6)
4	Me	H	SC ₆ H ₅	CH ₂ OH	(6)
5	Me	H	SC ₆ H ₅	COOH	(6)
15 6	Me	H	SC ₆ H ₅	COOH	(7)
7	Me	H	SMe	CH ₂ OH	(6)
8	Me	H	SMe	COOH	(6)
9	Me	H	SMe	COOH	(7)
10	Bu	H	SC ₆ H ₅	CH ₂ OH	(6)
20 11	Bu	H	SC ₆ H ₅	COOH	(6)
12	Bu	H	SC ₆ H ₅	COOH	(7)
13	Bu	H	SMe	COOH	(6)
14	Bu	H	SMe	COOH	(7)

25

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
15	H	pyrrolidinyle 	H	nBu	(3)
16	"	"	"	"	(4)
17	"	H	"	"	(8)
18	"	"	"	"	(9)
19	6-CH ₃	H	"	"	(3)
20	"	"	"	"	(4)
21	H	H	"	"	(5)
22	"	"	"	"	(6)
23		"	"	"	(3)
24	"	"	"	"	(4)
25	H	7-CO ₂ CH ₃	"	"	(3)
26	"	7-CO ₂ H	"	"	(4)
27	6-CH ₂ -S-C ₆ H ₅	H	"	"	(3)
28	"	"	"	"	(4)
29	H	"	"	"	(1)
30	"	"	"	"	(2)
31	"	8-CH ₃	"	"	(3)
32	"	"	"	"	(4)
33	6-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	H	"	"	(3)
34	"	"	"	"	(4)

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
35	H	7-CH ₂ -N 	H	nBu	(3)
36	"	"	"	"	(4)
5 37	H	8-CO ₂ CH ₃	"	"	(5)
38	"	"	"	"	(6)
39	"	8-CO ₂ H	"	"	(5)
40	"	"	"	"	(6)
10 41	6-CH=CH-C ₆ H ₅ (Z)	H	"	"	(3)
42	" (Z)	"	"	"	(4)
43	H	"	"	"	(5)
44	"	"	"	"	(6)
45	5-CH ₃	7-CH ₃	"	"	(5)
46	"	"	"	"	(6)
15 47	H	7-CO ₂ CH ₃	"	"	(5)
48	"	"	"	"	(6)
49	"	7-CO ₂ H	"	"	(5)
50	"	"	"	"	(6)
51	"	8-CO ₂ CH ₃	"	CH ₃	(5)
20 52	"	8-CO ₂ H	"	"	(6)
53	"	8-CO ₂ H	"	"	(5)
54	"	"	"	"	(6)

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
55	H		H	nBu	(5)
56	"	"	"	"	(6)
57	6-CH ₂ -S- 	H	"	"	(5)
58	"	"	"	"	(6)
59	"	7-CH ₂ -C(=O)-N- 	"	"	(3)
60	"	"	"	"	(4)
61	"	8-CO ₂ CH ₃	"	C ₂ H ₅	(5)
62	"	"	"	"	(6)
63	"	8-CO ₂ H	"	"	(5)
64	"	"	"	"	(6)
65	6-CH=CH-C ₆ H ₅ (E)	H	"	nBu	(3)
66	" (E)	"	"	"	(4)
67	6-CH ₂ -S-C ₆ H ₅	"	"	"	(5)
68	"	"	"	"	(6)
69	6-CH ₂ -S-C(=O)-C ₆ H ₅	"	"	"	(5)
70	"	"	"	"	(6)

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
5	71 	"	"	"	(5)
	72 "	"	"	"	(6)
	73 6-CH ₂ -S-CH ₃	H	H	nBu	(5)
	74 "	"	"	"	(6)
	75 6-F	7-F	8-F	"	(5)
	76 "	"	"	"	(6)
	77 6-F	7-N 	"	"	(5)
10	78 "	"	"	"	(6)
	79 H	8-CO ₂ CH ₃	H	H	(7)
	80 "	8-CO ₂ H	"	"	(7)
	81 "	8-CO ₂ CH ₃	"	CO ₂ CH ₃	(5)
	82 "	8-CO ₂ H	"	CO ₂ H	(6)
	15	83 "	8-CO ₂ CH ₃	nPr	(5)
		84 "	8-COOH	"	(6)
		85 "	8-CO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	(7)
20	86 "	8-CO ₂ H	"	"	(7)
	87 "	8-CO ₂ CH ₃	"	cyclopropyle	(5)
	88 "	8-CO ₂ H	"	"	(6)
	89 "	H	"	nPr	(5)
	90 "	"	"	"	(6)

N° Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y
91	nPr	"	S-C ₆ H ₅	-CO ₂ -C ₂ H ₅	(6)
92	"	"	"	"	(7)
93	"	"	"	-CO ₂ H	(6)
94	"	"	"	"	(7)
95	"	"	-S-Me	"	(6)
96	"	"	"	"	(7)
97	"	"	S-C ₆ H ₅	"	(10)
98	"	"	"	"	(11)
99	"	"	"	"	(12)
100	"	"	-S-Me	"	(10)
101	"	"	"	"	(11)
102	"	"	"	"	(12)

EXEMPLE 101 : de composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

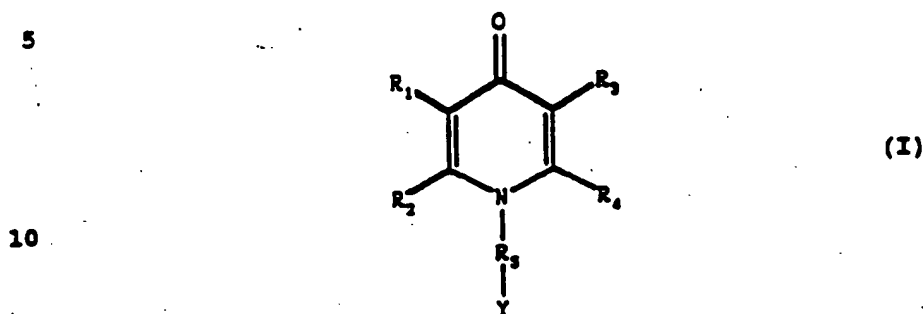
Produit de l'exemple 1 10 mg

Excipient pour un comprimé terminé à 100 mg

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

53
REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :

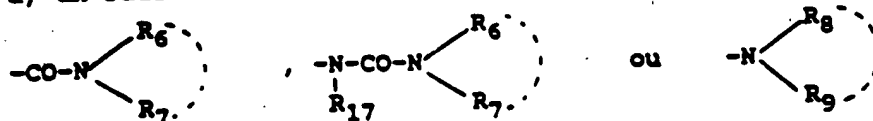


dans laquelle :

15 R_1 , R_2 , R_3 et R_4 identiques ou différents, représentant :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 20 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- 25 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique
- 30 comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

35 d) un radical



54

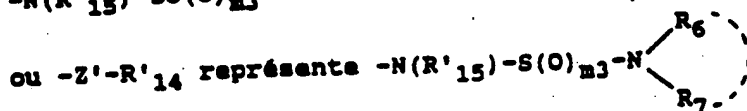
dans lesquels :

ou bien R_{17} , R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- 5 - un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- 10 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces
- 15 radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène,
- 20 d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical
- 25 carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z-R_{14}$ dans lequel $m1$ représente un entier de 0 à 4 et $m2$ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2,
- et soit $-Z-R_{14}$ représente $-NH_2$
- 30 soit Z représente les radicaux $-N(R_{15})-$, $-N(R_{15})-CO-$, $-N(R_{15})-CO-N(R_{16})-$ ou une simple liaison,
- R_{14} représente un radical alkyle, alkoxy, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués et R_{15} et R_{16} identiques ou différents représente un atome d'hydrogène ou
- 35 R_{14} tel que défini ci-dessus,
- ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de

55

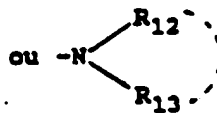
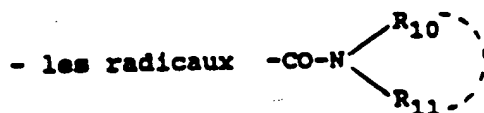
- cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkoxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 10 ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents ou l'un de R_8 ou R_9 , représentant un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-Z'-R'_{14}$ dans lequel $m1$ représente un entier de 0 à 4, $m2$ représente un entier de 0 à 2 et
- 15 de préférence 2 tel que :
- soit lorsque $m1$ est différent de 0, $Z'-R'_{14}$ représente un radical amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical phényle, ces radicaux
- 20 étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano ou tétrazolyle
- 25 soit quelle que soit la valeur de $m1$:
- R'_{14} représente un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou aryle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les
- 30 radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, le radical trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, cyano ou tétrazolyle,
- et Z' représente une simple liaison ou les radicaux $-N(R'_{15})-$, $-N(R'_{15})-CO-$, $-N(R'_{15})-CO_2-$, $-N(R'_{15})-CO-N(R'_{16})-$ et
- 35 $-N(R'_{15})-SO(O)_{m3}-$



- 56
dans lesquels R'_{15} et R'_{16} , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou sont choisis parmi les valeurs de R'_{14} , m_3 représente un entier de 0 à 2 et R_6 et R_7 ont les significations indiquées ci-dessus,
- 5 R_5 représente un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$ dans lequel :
 Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10
- 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 ,
- 15 B représente :
soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,
soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-NH-CO-$, $-CO-NH-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,
- 20 Y_2 représente :
soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazole ou isoxazole,
- 25 soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,
étant entendu que R_1 et R_3 ne représentent pas un atome d'hydrogène,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
- 30 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 2) Produits de formule (I) telles que définie à la revendication 1, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :
- 35 a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthi que peuvent représenter R_3 et R_4 ,

b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryl xy et arylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ,
 c) les radicaux alkyle, alkényle et aryle que peut représenter R_{14} , sont choisis dans le groupe formé par :

- 5 - les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes
 10 de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, carbanoyle, carboxy libre, estérifié ou amidifié, tétrazole,
 15 - les radicaux aryle, arylalkyle, aryloxy, arylalkoxy, arylthio et arylalkylthio dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, radicaux dans lesquels les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio, linéaires ou ramifiés renferment au plus 6 atomes de carbone,
 20 dans tous ces radicaux, le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, tous ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéro-atomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de
 25 soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre,
 30 salifié, estérifié ou amidifié,



dans lesquels :

- 35 ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentant :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de

carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,

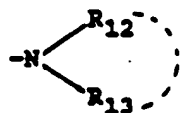
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, ou l'un de R_{10} et R_{11} , représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

- les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par le radical :

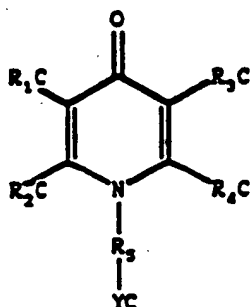
59



dans lequel R_{12} et R_{13} ont la signification

indiquée ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous
5 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) telle que définie aux revendica-
10 tions 1 et 2 et répondant à la formule (IC) :



(IC)

20 dans laquelle :

R_1C , R_2C , R_3C et R_4C identiques ou différents, sont choisis
dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,

25 - le radical hydroxyle,

- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle
ayant au plus 6 atomes de carbone, sulfo,

- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un
radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes

30 de carbone, tétrazole,

- les radicaux alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkyloxy et
alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de
carbone, phényle, naphtyle, benzyle et phénylthio, tous ces
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs

35 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes
d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy et
alkylthio, renfermant au plus 4 atomes de carbone, ces

- radicaux étant éventuellement substitués par un radical amino,

- mono ou dialkylamin dans lesquels le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, benzyloxy, phénoxy ; benzylthio, phénylthio et pyridylthio dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino dans lesquels le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, carbamoyle, pyrrolyle, pyrrolidinyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pyrrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes hydroxyle, halogène, nitro, alkyle ou alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazolyle et isoxazolyle,
- R_5 représente un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- YC représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle ; halogène ; alkyle, alkényle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un radical carboxy libre, estérifié ou salifié ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazole éventuellement protégé par un radical triphénylméthyle ; isoxazole ;
- le radical $-(CH_2)_P-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel P représente les valeurs 0 et 1, ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitro-

- 64
- pyridyle, pyrimidyl, tétrazyle, diazyle, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazyle, alkylthiazole, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle ; amino ou carboxyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis
- 5 parmi les radicaux $-(CH_2)_p-SO_2-ZC-R_{14}C$ tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués ;
- tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le
- 10 radical hydroxyle, alkyle et alkényle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxyle libre, salifié ou estérifié ou tétrazole ;
- lesdits produits de formule (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
- 15 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IC).
- 4) Produits de formules (I) et (IC) telles que définies aux revendications 1 à 3 dans lesquelles :
- 20 R_1, R_2, R_3 et R_4 identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :
- l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène,
 - les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
 - les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés
- 25 renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alkylthio, phénylthio, pyridylthio, dans
- 30 lesquels le radical alkyle renferme de 1 à 4 carbones et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, le radical amino, mono et dialkyl-amino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, phényle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- 35 - le radical carboxyle libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué ainsi qu'il est indiqué ci-dessus,

- 62
- le radical phényle, pyridyle, pyrrolidinyle,
 - le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, pipéridinyl-carbonyle,
 - R_5 représente un radical méthylène,
- 5 Y représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazolyle, isoxazolyle et le radical $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$,
- 10 $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazole, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle ;
- 15 lesdits produits de formules (I) et (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques,
- 20 ques, desdits produits de formules (I) et (IC).
- 5) Produits de formules (I) et (IC) telles que définies aux revendications 1 à 4 dans lesquelles :
- R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :
- 25 - l'atome d'hydrogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
 - les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi
- 30 les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, le radical amino, mono et dialkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
- 35 atomes de carbone,
- le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, pipéridinyl-carbonyle,
 - R_5 représente un radical méthylène,

Y représente un radical phényle⁶³ u biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tétrazolylo, isoxazolylo et $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridyl-méthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolylo, diazolylo, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolylo, alkylthiazolylo, tétrahydrofuranylo, méthyltétrahydrofuranylo ;

lesdits produits de formules (I) et (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formules (I) et (IC).

6) Le produit de formule (I) répondant à la définition suivante :

- 1-(benzyl) 2-(benzyloxyméthyle) 5-(méthyle) 3-(phénylthio) 4-pyridone.

7) Procédé de préparation de produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que : l'on fait réagir un produit de formule (II) :



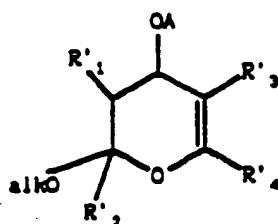
dans laquelle R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées à la revendication 1, respectivement pour R_3 et R_4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et A représente un groupement acyle, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les significations indiquées à la

revendication 1, respectivement pour R_1 et R_4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 5 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (IV) :

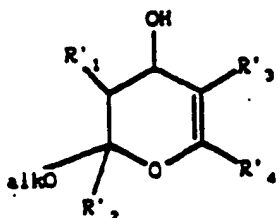
10



(IV)

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , A et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on saponifie pour obtenir des produits de formule (V) :

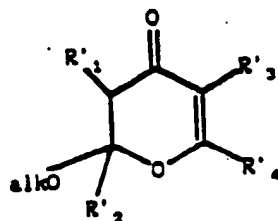
20



(V)

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on oxyde pour obtenir des produits de formule (VI) :

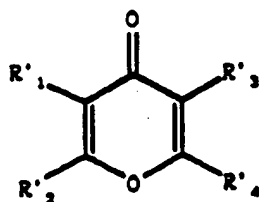
30



(VI)

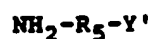
dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'élimination de la fonction alkyloxy, pour obtenir des produits de formule (VII) :

65



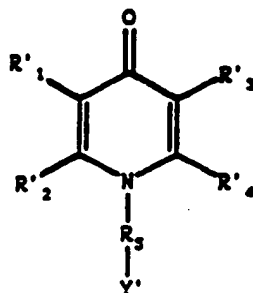
(VII)

5 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations
10 indiquées ci-dessus, que l'on fait réagir avec un produit de
formule (VIII) :



(VIII)

15 dans laquelle R_5 a la signification indiquée à la revendica-
tion 1 et Y' a la signification indiquée à la revendication 1
pour Y dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
éventuellement protégées par des groupements protecteurs pour
obtenir un produit de formule (IX) :



(IX)

20 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R_5 et Y' ont les significa-
25 tions indiquées ci-dessus,
produit de formule (IX) que l'on soumet, si désiré et si
nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans
un ordre quelconque :
- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
35 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organi-
que ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel
correspondant,

66

- une réaction d'estérification de fonction acide,
 - une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 - une réaction de transformation de fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
 - une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
 - une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- 10 - une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 8) A titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 9) A titre de médicaments, les produits de formule (IC) telle que définie à la revendication 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IC).
- 10) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 8 et 9.
- 11) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IV), (V), (VI) et (VII).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.5 C07D211/86; C07D401/06; C07D401/04; C07D401/12
C07D401/10; A61K31/44; C07D309/30; C07D309/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.5 C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,9 119 697 (MELJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA) 26 December 1991 see abstract; example 10	1,8-10
X	EP,A,0 354 495 (GÖDECKE) 14 February 1990 see pages 11-19, examples; page 9, examples XVIII, XX	1,8-10
X	EP,A,0 445 811 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 11 September 1991 see page 23; table 2A	1,8-10
A	EP,A,0 443 568 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 28 August 1991 see tables 3, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a	1-10

-/-

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underpin the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1993 (12.05.93)

Date of mailing of the international search report

8 June 1993 (08.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00118

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 324 377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 19 July 1989 see examples; table 25	1-10
A	WO,A,9 100 277 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 10 January 1991 see examples; table 8	1-10
A	EP,A,0 403 159 (SMITH KLINE BEECHAM CORPORATION) 19 December 1990 see pages 7-9; examples	1-10
A	EP,A,0 465 368 (ROUSSEL-UCLAF) 8 January 1992 see pages 61-63; examples	1-10
A	US,A,4 046 769 (DAVID T. CONNOR ET AL.) 6 September 1977 see example 16	1
X,P	EP,A,0 499 416 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.) 19 August 1992 * page 25, diagram 3 *	11
X	EP,A,0 034 349 (TANABE SEIYAKU CO. LTD.) 26 August 1981 see page 13	11
X	WO,A,9 200 290 (THE UPJOHN COMPANY) 9 January 1992 see the whole document	11
X	EP,A,0 447 164 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 18 September 1991 * intermediate II, claim 15 *	11
X	EP,A,0 040 082 (ROHM AND HAAS COMPANY) 18 November 1981 * compounds VII, page 9; compound IX, page 10 *	11
X	WO,A,8 606 374 (POLAROID CORPORATION) 6 November 1986 * compounds XIXVII, page 40 *	11

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00118

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 751 073 (R.J. RAYNOR) 14 June 1988 * columns 2, 5 *	11
X	US,A,4 747 871 (P.G. RUMINSKI ET AL.) 31 May 1988 see column 3 - column 7	11
X	EP,A,0 276 204 (MONSANTO COMPANY) 27 July 1988 see column 3 - column 7	11
X	US,A,5 077 142 (Y. SAKON ET AL.) 31 December 1991 * columns 45-48, 101 *	11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300118
SA 70496

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 12/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)		Publication date
WO-A-9119697	26-12-91	AU-A-	8066691	07-01-92
		CN-A-	1058774	19-02-92
		EP-A-	0487745	03-06-92
EP-A-0354495	14-02-90	DE-A-	3826846	08-02-90
		AU-B-	627766	03-09-92
		AU-A-	4048989	05-03-90
		WO-A-	9001477	22-02-90
		EP-A-	0427765	22-05-91
		JP-T-	4500958	20-02-92
EP-A-0445811	11-09-91	None		
EP-A-0443568	28-08-91	None		
EP-A-0324377	19-07-89	AU-A-	2777189	13-07-89
		JP-T-	3501020	07-03-91
		WO-A-	8906233	13-07-89
		US-A-	5138069	11-08-92
		US-A-	5128355	07-07-92
		US-A-	5153197	06-10-92
		US-A-	5155118	13-10-92
WO-A-9100277	10-01-91	AU-A-	5957990	17-01-91
		CA-A-	2060656	31-12-90
		EP-A-	0479903	15-04-92
		JP-T-	4506522	12-11-92
EP-A-0403159	19-12-90	AU-B-	633322	28-01-93
		AU-A-	5690190	10-01-91
		CA-A-	2018438	14-12-90
		CN-A-	1048038	26-12-90
		JP-A-	3115278	16-05-91
EP-A-0465368	08-01-92	FR-A-	2664271	10-01-92
		FR-A-	2675503	23-10-92
		AU-A-	8016391	09-01-92
		CA-A-	2046265	06-01-92
		CN-A-	1058775	19-02-92
		JP-A-	4230369	19-08-92

220 FORM 1007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300118
SA 70496

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 12/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4046769	06-09-77	None	
EP-A-0499416	19-08-92	AU-A- 1041192	13-08-92
EP-A-0034349	26-08-81	JP-C- 1469333	30-11-88
		JP-A- 56115784	11-09-81
		JP-B- 63014716	01-04-88
		US-A- 4332809	01-06-82
WO-A-9200290	09-01-92	AU-B- 630822	05-11-92
		AU-A- 7955491	23-01-92
		CA-A- 2064796	30-12-91
		EP-A- 0489877	17-06-92
EP-A-0447164	18-09-91	AU-A- 7454891	10-10-91
		WO-A- 9113873	19-09-91
EP-A-0040082	18-11-81	AT-T- 7195	15-05-84
		AU-B- 539399	27-09-84
		AU-A- 7024181	19-11-81
		CA-A- 1207325	08-07-86
		JP-C- 1516641	07-09-89
		JP-A- 57114573	16-07-82
		JP-B- 63066314	20-12-88
		US-A- 4936904	26-06-90
		US-A- 4964896	23-10-90
		US-A- 4714492	22-12-87
WO-A-8606374	06-11-86	US-A- 4886744	12-12-89
		AU-B- 591673	14-12-89
		AU-A- 5810586	18-11-86
		EP-A, B 0220284	06-05-87
		JP-T- 62502548	01-10-87
US-A-4751073	14-06-88	None	
US-A-4747871	31-05-88	None	
EP-A-0276204	27-07-88	None	

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300118
SA 70496

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

12/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
US-A-5077142	31-12-91	None	

EP-0 60341 5077

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00118

Demande internationale No

I. CLASSIFICATION DE L'INVENTION (si plusieurs systèmes de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹ Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la date de la classification nationale ou la CIB			
CIB 5 C07D211/86; C07D401/10;	C07D401/06; A61K31/44;	C07D401/04; C07D309/30;	C07D401/12 C07D309/32
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A FORTE Documentation nationale consultée ²			
Système de classification	Symboles de classification		
CIB 5	C07D ; A61K		
Documentation consultée outre que la documentation nationale dans la mesure où de tels documents font partie des données sur lesquels la recherche a porté ³			
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ⁴			
Catégorie ⁵	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, du passage pertinent ⁶	No. des revendications visées ⁷	
X	WO,A,9 119 697 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA) 26 Décembre 1991 voir abrégé; exemple 10	1,8-10	
X	EP,A,0 354 495 (GÖDECKE) 14 Février 1990 voir pages 11-19, exemples; page 9, exemples XVIII, XX	1,8-10	
X	EP,A,0 445 811 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 11 Septembre 1991 voir page 23; tableau 2A	1,8-10	
A	EP,A,0 443 568 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 28 Août 1991 voir tables 3, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a	1-10	
-/-			
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹ Catégories spéciales de documents cités¹¹</p> <p>"A" documents définissant l'état de la technique, une invention connue particulièrement pertinente</p> <p>"B" documents antérieurs, mais publiés à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"C" documents publiés (sur un dossier ou une revendication de priorité ou une autre revendication) à la date de publication d'une autre citation ou pour une autre citation (telle qu'indiquée)</p> <p>"D" documents se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen</p> <p>"E" documents publiés avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"F" documents antérieurs publiés postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité ou s'appuyant sur l'état de la technique pertinente, mais cités pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"G" documents particulièrement pertinents l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"H" documents particulièrement pertinents l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"I" documents qui font partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>			
IV. CERTIFICATION			
Date à laquelle la recherche internationale a été officiellement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">12 MAI 1993</div>		Date d'expiration de premier regard de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">- 8. 06. 93</div>	
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>		Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">FRELON D.</div>	

II. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDiques SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, le titre principal, le numéro des paragraphes pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0 324 377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 19 Juillet 1989 voir exemples; tableau 25 ---	1-10
A	WO,A,9 100 277 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) 10 Janvier 1991 voir exemples; tableau 8 ---	1-10
A	EP,A,0 403 159 (SMITH KLINE BEECHAM CORPORATION) 19 Décembre 1990 voir pages 7-9; exemples ---	1-10
A	EP,A,0 465 368 (ROUSSEL-UCLAF) 8 Janvier 1992 voir pages 61-63; exemples ---	1-10
A	US,A,4 046 769 (DAVID T. CONNOR ET AL.) 6 Septembre 1977 voir exemple 16 ---	1
X,P	EP,A,0 499 416 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.) 19 Août 1992 * page 25, schéma 3 * ---	11
X	EP,A,0 034 349 (TANABE SEIYAKU CO. LTD.) 26 Août 1981 voir page 13 ---	11
X	WO,A,9 200 290 (THE UPJOHN COMPANY) 9 Janvier 1992 voir le document en entier ---	11
X	EP,A,0 447 164 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 18 Septembre 1991 * intermédiaires II, revendication 15 * ---	11
X	EP,A,0 040 082 (ROHM AND HAAS COMPANY) 18 Novembre 1981 * composés VII, page 9; composés IX, page 10 * ---	11
X	WO,A,8 606 374 (POLAROID CORPORATION) 6 Novembre 1986 * composés XXXVII, page 40 * ---	11

-/-

II. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		SEITE DES RENSEIGNEMENTS INSERES SUR LA DEUXIEME FEUILLE
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des renvois/notes cités ¹⁸
X	US,A,4 751 073 (R.J. RAYNOR) 14 Juin 1988 * colonnes 2, 5 *	11
X	US,A,4 747 871 (P.G. RUMINSKI ET AL.) 31 Mai 1988 voir colonne 3 - colonne 7	11
X	EP,A,0 276 204 (MONSANTO COMPANY) 27 Juillet 1988 voir exemples 2,3,4	11
X	US,A,5 077 142 (Y. SAKON ET AL.) 31 Décembre 1991 * colonnes 45-48, 101 *	11

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300118
SA 70496

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date de
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 12/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
WO-A-9119697	26-12-91	AU-A- 8066691	07-01-92
		CN-A- 1058774	19-02-92
		EP-A- 0487745	03-06-92
EP-A-0354495	14-02-90	DE-A- 3826846	08-02-90
		AU-B- 627766	03-09-92
		AU-A- 4048989	05-03-90
		WO-A- 9001477	22-02-90
		EP-A- 0427765	22-05-91
		JP-T- 4500958	20-02-92
EP-A-0445811	11-09-91	Aucun	
EP-A-0443568	28-08-91	Aucun	
EP-A-0324377	19-07-89	AU-A- 2777189	13-07-89
		JP-T- 3501020	07-03-91
		WO-A- 8906233	13-07-89
		US-A- 5138069	11-08-92
		US-A- 5128355	07-07-92
		US-A- 5153197	06-10-92
		US-A- 5155118	13-10-92
WO-A-9100277	10-01-91	AU-A- 5957990	17-01-91
		CA-A- 2060656	31-12-90
		EP-A- 0479903	15-04-92
		JP-T- 4506522	12-11-92
EP-A-0403159	19-12-90	AU-B- 633322	28-01-93
		AU-A- 5690190	10-01-91
		CA-A- 2018438	14-12-90
		CN-A- 1048038	26-12-90
		JP-A- 3115278	16-05-91
EP-A-0465368	08-01-92	FR-A- 2664271	10-01-92
		FR-A- 2675503	23-10-92
		AU-A- 8016391	09-01-92
		CA-A- 2046265	06-01-92
		CN-A- 1058775	19-02-92
		JP-A- 4230369	19-08-92

EPO FORM 1472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/93

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300118
SA 70496

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale ci-dessus.
Lesdits membres sont connus en vertu des renseignements de l'Office européen des brevets à la date de
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et s'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

12/05/93

Document brevet cité en rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)	Date de publication
US-A-4046769	06-09-77	Aucun	
EP-A-0499416	19-08-92	AU-A- 1041192	13-08-92
EP-A-0034349	26-08-81	JP-C- 1469333 JP-A- 56115784 JP-B- 63014716 US-A- 4332809	30-11-88 11-09-81 01-04-88 01-06-82
WO-A-9200290	09-01-92	AU-B- 630822 AU-A- 7955491 CA-A- 2064796 EP-A- 0489877	05-11-92 23-01-92 30-12-91 17-06-92
EP-A-0447164	18-09-91	AU-A- 7454891 WO-A- 9113873	10-10-91 19-09-91
EP-A-0040082	18-11-81	AT-T- 7195 AU-B- 539399 AU-A- 7024181 CA-A- 1207325 JP-C- 1516641 JP-A- 57114573 JP-B- 63066314 US-A- 4936904 US-A- 4964896 US-A- 4714492	15-05-84 27-09-84 19-11-81 08-07-86 07-09-89 16-07-82 20-12-88 26-06-90 23-10-90 22-12-87
WO-A-8606374	06-11-86	US-A- 4886744 AU-B- 591673 AU-A- 5810586 EP-A, B 0220284 JP-T- 62502548	12-12-89 14-12-89 18-11-86 06-05-87 01-10-87
US-A-4751073	14-06-88	Aucun	
US-A-4747871	31-05-88	Aucun	
EP-A-0276204	27-07-88	Aucun	

EPO FORM 9001

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/93

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300118
SA 70496

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont classés en fonction de l'Office européen des brevets à la date de
Les renseignements fournis sont destinés à être indicatifs et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

12/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
US-A-5077142	31-12-91	Aucun	

EPO 9300118

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/93